FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE N° 317

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean - René - Pierre LEMAIGRE-VOREAUX

né le 21 juin 1939 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RETICULOSES ACCUMULATIVES LIPIDIQUES GANGLIONNAIRES

- A propos de trois observations d'un type nouveau -

Président : Mr. J. MARIE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean - René - Pierre LEMAIGRE-VOREAUX

né le 21 juin 1939 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RETICULOSES ACCUMULATIVES LIPIDIQUES GANGLIONNAIRES

- A propos de trois observations d'un type nouveau -

Président : Mr. J. MARIE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

Professeur de Médecine Infantile et de Pédiatrie Sociale,
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a accueilli avec la plus grande bienveillance dans son Service.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nos remerciements respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE BERNARD LEVEQUE

Médecin des Hôpitaux de PARIS.

Qui a inspiré et guidé ce travail.

Notre très profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. DESTOMBES

Médecin de l'Institut Pasteur

Dont l'aide et les conseils nous ont été particulièrement précieux pour l'élaboration de cette thèse.

Notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN BERNARD

Médecin des Hôpitaux de PARIS.

Qui nous a accueilli dans son Service pour nous permettre de réaliser notre travail.

Notre grande reconnaissance.

P L A N

INTRODUCTION.

CADRE ET LIMITES DE NOTRE ETUDE

- Rappel schématique de la classification des lipides de l'organisme.
- Classification schématique des anomalies du métabolisme des lipides et des réticuloses accumulatives à polarité ganglionnaire.
- Introduction à l'étude de trois observations d'un type apparemment nouveau

DESCRIPTION DES OBSERVATIONS

- Chez un adulte jeune (DON... Léon - 23 ans)
- Chez un enfant (LAS... Marcel - 5 ans 1/2)
- Chez un nourrisson (VAL... Brigitte - 20 mois)

ESSAI DE SYNTHESE

Description d'un syndrome de surcharge lipidique ganglionnaire inconnu.

- Clinique
- Biologique
- Anatomo-pathologique
- Apports de l'étude bio-chimique
- Evolution apparente.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Place du syndrome parmi les adénopathies cervicales chroniques

- Affections malignes
- Maladies infectieuses et parasitaires
- Maladies du métabolisme lipidique tissulaire
- Autres affections.

HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

- Affection congénitale, entrant dans le groupe des réticuloses ?
- Affection acquise, entrant dans le groupe des thésaurismoses par surcharge lipidique exogène ?

THERAPEUTIQUE

- Résultats apparents des divers traitements essayés
- Discussion de la valeur des diverses thérapeutiques
- Est-il utile de traiter ?

CONCLUSIONS.

oOo

INTRODUCTION

En 1959, à l'hôpital des Enfants-Malades, de Paris, est hospitalisé un enfant, en provenance de la Martinique, le visage et le cou déformés par de monstrueuses adénopathies. On craint une affection maligne, on découvre vite l'existence d'une histiocytose ganglionnaire; mais, première surprise, il s'avère impossible de la classer dans un cadre défini et, seconde surprise, au lieu de l'évolution maligne que l'on pouvait attendre, l'enfant finit par guérir complètement.

En 1965, à l'hôpital Saint-Louis, de Paris, arrive de la Martinique un bébé de neuf mois, posant les mêmes problèmes et présentant les mêmes particularités.

Grâce au rayonnement mondial de l'Institut Pasteur, on se rappelle qu'un cas semblable a été observé il y a quelques années, en Guadeloupe, chez un jeune-homme.

De quoi s'agit-il ?

Nous n'avons certes pas la prétention de faire avancer beaucoup la connaissance anatomo-pathologique ou biochimique de ces trois cas, qu'étudient depuis des années des chercheurs éminents. Nous voudrions par contre, dans cette thèse, tenter de faire le point de ce qui nous paraît être une maladie non encore individualisée et donc de réunir, si possible, en une étude synthétique les quelques observations dont nous avons pu avoir connaissance.

oOo

CADRE ET LIMITES DE NOTRE ETUDE

Nous nous permettrons, au début de cette étude, un bref rappel, tout d'abord de la classification des lipides normaux de l'organisme, puis de la classification générale des principales anomalies du métabolisme lipidique et des réticuloses accumulatives lipidiques, susceptibles d'intéresser le tissu lymphoïde.

Les lipides sont des corps chimiques formés par l'union d'un ou plusieurs acides gras avec d'autres substances. Les principaux lipides rencontrés dans l'organisme sont :

- les glycérides, résultant de l'estérification du cholestérol par des acides gras à longues chaines :

= Les plus courants sont l'acide stéarique et l'acide palmitique, qui sont saturés; l'acide oléique enfin, qui possède une liaison éthylénique.

Les glycérides, constituants de base du tissu adipeux, représentent un carburant très riche pour l'organisme (9,3 calories au gramme).

- Les phospholipides, triglycérides estérifiés par l'acide phosphorique. Parmi les très nombreux phospholipides, nous insisterons seulement sur :

= Les lécithines, glycérol estérifié par deux acides gras, dont l'un généralement insaturé, et par un acide phosphorique combiné à une base, la choline.

= Les céphalines, de structure comparable, mais dans lesquelles la choline est remplacée, soit par l'éthanol-amine, soit par un acide aminé, la sérine.

= Les sphingomyélines, de structure également voisine, mais où l'acide phosphorique est combiné, outre la choline, à une autre base, la sphingosine et à un acide gras.

Les phospholipides représentent l'essentiel des lipides dans tous les tissus autres que le tissu adipeux; ils jouent un rôle structurel dans les divers composants de la cellule.

- Les glycolipides, représentés essentiellement par les sphingolipides, contenant, liés à l'acide gras, la sphingosine et un sucre. Ils sont surtout présents dans le tissu nerveux et entrent dans la structure de la gaine myélinique des nerfs.

- Les stéroïdes enfin, mono-hydroxy-alcools dérivés du noyau cyclophénantrénique, dont le rôle est bien connu.

Nous ne rappellerons pas les diverses erreurs du métabolisme lipidique, tant au niveau de l'absorption intestinale, qu'au niveau plasmatique ni les nombreuses anomalies de leur utilisation. Par contre nous voudrions davantage insister sur les quelques lipidoses tissulaires classiques, principalement celles qui sont susceptibles d'interesser le tissu lymphoïde.

- Pour suivre notre classification des lipides, nous commencerons par les lipidoses tissulaires à cholestérol :

= Chez le nourrisson, une affection, à évolution rapide et sévère, susceptible de s'accompagner, quoique assez rarement, d'une surcharge en cholestérol ou esters du cholestérol, est la réticulose de Letterer - Siwe. Cette maladie, qui consiste anatomiquement en un envahissement histiocytaire des tissus, peut présenter diverses localisations cliniques, ici cutanéo-pulmonaire, là osseuse ou hépatique, ailleurs maligne leucémiforme, avec purpura ; mais on retrouve pratiquement toujours au cours de l'évolution l'existence d'une spléno-adénomégalie, généralement considérable. L'évolution, nous l'avons dit, est rapidement sévère, quoique actuellement quelques espoirs soient permis, grâce à l'association corticoïdes - antimitotiques.

= Chez l'enfant plus âgé, peut s'observer la xanthomatose normocholestérolémique de Hand-Schuller-Christian. Décrite au début du siècle, cette affection débute généralement avant l'âge de cinq ans, de façon partilièrement insidieuse. Elle associe typiquement :

. des troubles de croissance avec hypotrophie

. un diabète insipide, d'ailleurs inconstant

. des signes oculaires où prédomine l'exophtalmie

. à l'examen radiologique, des lacunes osseuses essentiellement crâniennes et bien souvent des modifications de la selle turcique

. foie, rate et ganglions peuvent être légèrement hypertrophiés.

L'évolution est lente, mais le plus souvent grave, se terminant par la mort par hypertension intra-crânienne ou dans la cachexie.
Histologiquement l'étude des lésions, surtout des lacunes crâniennes, montre la présence de cellules xanthomateuses de grande taille, avec un ou deux noyaux petits, un cytoplasme abondant et spumeux, finement réticulé et chargé de lipides, qui sont des esters du cholestérol.
Il semble que la transmission de la maladie se fasse sur le mode mendélien récessif.

- Le groupe le plus important des lipidoses tissulaires est celui des sphingolipidoses, c'est-à-dire l'accumulation intra-cellulaire de dérivés anormaux de la sphingosine ; ainsi la sphingosine liée à un acide gras forme une céramide qui aboutit normalement à la formation de la sphingomyéline, mais par diverses autres combinaisons, la céramide peut aboutir également, soit aux cérébrosides, soit aux sulfatides, soit aux gangliosides. Les voies de la synthèse normale des sphingolipides qui s'effectue dans l'intimité cellulaire, principalement dans les mitochondries, étant encore fort mal connues, on ne possède guère de renseignements sur la nature exacte des "blocs métaboliques" intervenant dans les sphingolipidoses.

- Dans le cadre des anomalies des cérébrosides, la plus connue est l'affection décrite par Gaucher en 1882, représentée anatomiquement par des dépôts de cérébrosides dans le système réticulo-endothélial. On en distingue deux formes :

. La forme avec atteinte nerveuse du nourrisson, qui débute quelques semaines après la naissance, pour se terminer avant la fin de la première année, généralement par un arrêt respiratoire d'origine centrale.

. Dans la seconde enfance ou à l'âge adulte, on observe une forme sans anomalies neurologiques dans laquelle est au premier plan une splénomégalie

considérable; hépatomégalie et adénomégalies sont généralement retrouvées, mais en règle modérées; enfin atteinte pulmonaire et osseuse sont habituelles. La mort est inéluctable, quoique parfois à échéance lointaine, par accident d'hypersplénisme, compression ou cachexie.

Le diagnostic repose sur la découverte au niveau de la moelle osseuse, de la rate ou du foie de la cellule de Gaucher. Il s'agit d'une cellule volumineuse, de 30 à 60 microns de diamètre, ovalaire, à cytoplasme feuilleté, contenant des glucocérébrosides. Elle sécrète une phosphatase acide, dont le taux sanguin est élevé. La cellule de Gaucher dérive des cellules réticulaires.

Sur le plan génétique, la maladie de Gaucher présente généralement, dans la forme de la seconde enfance, une atteinte familiale "horizontale".

= La leucoencéphalopathie métachromatique de Scholtz, neurolipidose avec dépots de sulfatides ne mérite que d'être citée, car elle ne s'accompagne pas d'adénopathies.

= Parmi les anomalies des gangliosides et des sphingomyélines, citons :

. Les idioties amaurotiques familiales

.. forme infantile de Tay-Sachs,
.. forme juvénile de Vogt-Spielmeyer,
.. forme infantile tardive de Jansky,
.. forme tardive de Kufs, dans lesquelles l'atteinte est neurologique et non ganglionnaire.

. La maladie de Niemann-Pick, qui associe une surcharge en sphingomyéline et en cérébrosides. Elle débute généralement dans les premiers mois de la vie, associant une hépato-splénomégalie - parfois avec ascite - à des adénomégalies, à une image pulmonaire réticulo-granitée, à une hypotonie généralisée. Rapidement survient une dégradation mentale avec cachexie et perte de la vision (tache rouge maculaire au fond d'oeil).
Le diagnostic repose sur la découverte au myélogramme, splénogramme ou ponction-biopsie hépatique, de la cellule de Niemann-Pick. Il s'agit d'une cellule de 20 à 50 microns, dont le cytoplasme, très abondant et bourré de gouttelettes réfringentes, donne un aspect spumeux. Ces cellules, tout comme les cellules de Gaucher, ne se reproduisent pas spontanément, mais dérivent toujours de cellules réticulaires normales.

Sur le plan génétique, la maladie de Niemann-Pick se transmet selon le mode autosomique récessif.

- Enfin, tout à fait en dehors de la classification des surcharges lipidiques, rappelons une affection susceptible de prendre un masque clinique trompeur, l'exceptionnelle maladie de Tangier, qui se révèle par des adénopathies multiples, une hépato-splénomégalie, des amygdales volumineuses. Le diagnostic repose sur l'étude biologique, qui découvre une hypocholestérolémie et surtout une absence complète d'alpha-lipo-protéines dans le sang, associée à des dépots d'esters du cholestérol dans les cellules du système réticulo-endothélial.

Au terme de ce rappel succinct des maladies lipidiques tissulaires avec atteinte lymphatique, nous allons aborder l'étude des trois cas qui ont fait l'objet de notre travail. Il s'agit en effet de trois cas de surcharge ganglionnaire par un matériel lipidique, dont l'allure clinique, histologique et évolutive, très comparable d'un cas à l'autre, ne permet par contre de les intégrer à aucune des maladies que nous venons de passer en revue.

oOo

DESCRIPTION DES OBSERVATIONS

La première observation, que nous ayons en notre possession, nous est due à l'extrême obligeance de Monsieur le Docteur Destombes, de l'Institut Pasteur de Paris.

Elle concerne un jeune-homme noir, Guadeloupéen, DON ... Léon, âgé de 23 ans, en Septembre 1959, date de ses premiers troubles. Maçon de son métier et résidant à Saint-Louis - Marie-Galante, en Guadeloupe, ce jeune homme avait toujours été en bonne santé auparavant et ce qui l'amène à consulter est une syphilis, en phase primo-secondaire, pour laquelle il est hospitalisé au début Septembre 1959, à l'hôpital Sainte-Marie de Grand-Bourg à Marie-Galante. On s'aperçoit alors qu'il est porteur de macro-poly-adénopathies cervicales et sous-maxillaires bilatérales, qui sont apparues environ deux mois auparavant et ont progressivement augmenté de volume.

Ces adénomégalies intéressent de façon plus ou moins symétrique les chaines sous-maxillaires et jugulo-carotidiennes. S'y associent des adénopathies plus discrètes au niveau de l'aisselle et du pli inguinal gauches.

Le malade, à l'entrée, est fébrile autour de 39° C, mais la température se normalisera rapidement dès la mise en route du traitement anti-syphilitique par l'Extencilline.

Par ailleurs un examen strictement négatif chez un jeune adulte, en excellent état général, bien musclé, pesant 70 kilogrammes pour une taille de 1,70 mètre, sans aucune anomalie cutanée, au coeur régulier avec une tension artérielle à 15 - 8. L'examen clinique des poumons est normal. Enfin, fait important, il n'existe ni hépato, ni splénomégalie.

La première hypothèse formulée est celle d'une maladie infectieuse tropicale, évoluant parallèlement à une syphilis.

La sérologie syphilitique est bien entendu fortement positive.

Par contre, la recherche de micro-filaires et autres parasites reste constamment négative.

Les numérations-formules sanguines montrent :

- une absence d'anémie importante
- une formule blanche d'inflammation (leucocytose modérée, avec prédominance de polynucléaires).
- on ne note qu'une fois une éosinophilie un peu élevée.
- Le chiffre des plaquettes est normal.

Les tests de coagulation sont également normaux.

La vitesse de sédimentation globulaire est très accélérée, puisque l'on relève les chiffres de 58 millimètres à la première heure et de 70 millimètres à la deuxième heure, alors même que la température s'est normalisée.

Par ailleurs examens de selles et d'urines négatifs.

L'examen radiographique des poumons montre " à droite une réaction ganglionnaire para-vertébrale; par ailleurs une forte réaction hilaire bilatérale". Cet aspect rappelle au radiologue celui d'une maladie de Hodgkin.

Une ponction ganglionnaire est faite le 18 - 11 - 1959, qui montre des cellules hémohistiocytaires à tendance macrophagique; on ne note pas d'éosinophilie, pas de cellule de Sternberg ou pré-Sternberg, pas de cryptoleucose lymphoblastique; une réaction cellulaire de type subaigu.

Le 1 - 10 - 1959, un ganglion cervical avait été prélevé pour examen anatomo-pathologique et les lames adressées pour interprétation à l'Institut Pasteur de Paris (lame Z 1346 I.P. Paris) : On observe un ganglion lymphatique très profondément remanié par une hyperplasie réticulo-histiocytaire formant des plages irrégulières très importantes. Ces plages sont cernées d'une couronne plasmocytaire et, en périphérie, on observe une réaction de fibrose marquée. Les histiocytes sont volumineux, éosinophiles, parfois syncitiaux; leur périphérie est souvent finement vacuolée et leur cytoplasme

présente des aspects parfois feuilletés. On ne décèle aucun parasite, ni aucun signe d'affection tropicale connue. Par contre l'aspect histologique est celui d'une réticulose dyslipoïdique "voisine d'une maladie de Gaucher".

L'excellent état général du malade explique que l'étude de cette observation n'ait pas été poussée plus avant. Il fut suivi régulièrement par l'hôpital général de Pointe-à-Pitre, recevant régulièrement de l'Extencilline pour son infection syphilitique. En Avril 1965, une lettre de Docteur Courmes, Directeur de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe, fait savoir que monsieur DON... Léon est toujours en parfaite santé, que ses adénopathies ont spontanément et complètement régressé, que foie et rate sont toujours normaux à la palpation, que la numération-formule sanguine est strictement normale.

En résumé de cette observation, il s'agit de l'apparition chez un jeune guadeloupéen de 23 ans d'un syndrome polyganglionnaire strictement isolé cliniquement et ne s'accompagnant biologiquement que de signes inflammatoires banaux. L'étude histologique d'un ganglion permet d'écarter une étiologie infectieuse ou parasitaire tropicale; elle observe un aspect de réticulose accumulative, se rapprochant d'une maladie de Gaucher, mais sans en posséder aucun signe pathognomonique.

L'évolution amène deux constatations étonnantes :

- La première, le caractère strictement isolé tout au long de l'évolution de l'atteinte ganglionnaire.

- La seconde, la non réponse aux antibiotiques, mais par contre l'évolution spontanément favorable en quelques mois, avec disparition totale des adénopathies et guérison apparemment complète et définitive avec un recul de six ans.

LISTE DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES PRATIQUES CHEZ CE MALADE

1 - Numérations - formules sanguines

Dates	G.R.	Hb.	G.B.	P.N.	P.E.	Lympho	Mono	Plaquettes
17-1-1960	2460000	55 %	32.000	77 %	5%	7 %	11%	
9-2-1960	3770000	75 %	15.400	86 %	5 %	7 %	2%	
25-7-1960	3460000	70 %	10.400	62 %	18 %	13 %	6 %	215.380
4-1965	3670000	85 %	6.300	40 %	8 %	49 %	3 %	

- Temps de saignement = 1 minute
- Temps de coagulation = 7 minutes.

2 - Vitesse de sédimentation globulaire :

- Première heure = 58 millimètres
- Deuxième heure = 70 millimètres

3 - Ponction ganglionnaire - cytologie :

Hémocytoblaste	= 2%	Monocytes	= 3 %
Hémohistiocyte	= 6%	Plasmoblaste	= 1 %
Polynucléaire neutrophile	= 8%	Plasmocyte	= 6 %
Prolymphocyte	= 2%	Cellules endothéliales	= 3 %
Lymphocytes	= 69%		

4 - Sérologie syphilitique :

- Kline = ++
- Kolmer = +++
- VDRL = +
- Kolmer-Reiter = +++

5 -

Urée sanguine = 0,25g/l. Albumine urinaire = 0
Glycémie = 0,80 g/l. Sucre urinaire = 0

6 - Examen parasitologique des selles = négatif.

Absence de microfilaires ou autres parasites.

oOo

La seconde observation fut recueillie, à peu près à la même époque, à l'hôpital des Enfants-Malades de Paris, dans le service de Monsieur le Professeur J. Marie.

Il s'agit d'un enfant, né le 2-12-1953, à Fort-de-France, en Martinique, c'est à dire également originaire des Antilles, le jeune LAS... Marcel. Nous ne possédons que peu de renseignements sur le premier âge de l'enfant, né à terme, dont la croissance staturo-pondérale avait été satisfaisante; les parents étaient normaux, non consanguins.

A l'âge de 1 an, on constate l'apparition assez rapide d'un paquet ganglionnaire sous maxillaire gauche. Un traitement symptomatique anti-infectieux n'apporte bien entendu aucun résultat.
En 1956, l'enfant étant alors âgé de trois ans, la persistance de l'importante adénopathie sous-angulo-maxillaire gauche conduit à reprendre l'étude de cet enfant, par ailleurs en excellente santé et se développant normalement à tous points de vue. Un chirurgien, le Docteur Picard-Leroy, effectue en Octobre 1956 une exérèse chirurgicale du paquet ganglionnaire, dont l'examen histologique conclut à l'époque à une "lymphadémie subaigue non spécifique" (Docteur Paul Girard-Saint Pierre de la Martinique).

En décembre 1956 réapparait un nouveau paquet ganglionnaire sous-angulo-maxillaire gauche, puis du côté droit, quelques semaines plus tard. Les adénopathies augmentent progressivement de volume, mais n'ont aucune tendance ni au ramollissement, ni à la suppuration. On tente un traitement associant Extencilline-Bipénicilline à une corticothérapie (Cortancyl à la dose de 30 milligrammes par jour, soit environ 2 milligrammes par kilogramme de poids). La corticothérapie semble avoir un effet brillant, pendant deux à trois semaines, entrainant une fonte importante des adénopathies, puis l'effet s'annule et bientôt les ganglions reviennent à leur hypertrophie initiale. On est conduit à renoncer à la corticothérapie au bout de quelques semaines.

Il semble que pendant les deux années suivantes, la surveillance médicale de l'enfant se soit relâchée; malgré un léger retard staturo-pondéral, il est en bonne santé, son développement psychique est normal. Localement les adénopathies se sont étendues progressivement aux groupes sous-angulo-maxillaires des deux côtés, déformant considérablement le cou de l'enfant.

En Octobre 1958, il est présenté au Docteur Yoyo de Fort-de-France. Celui-ci fait pratiquer un bilan :

- La numération-formule sanguine ne montre pas d'anémie véritable; la formule blanche montre une légère leucocytose à polynucléaires, l'éosinophilie, assez importante, (12,5%), ne sera pas retrouvée aux examens suivants.

- Le myélogramme montre une moelle de richesse et de composition normales; on ne note aucune cellule anormale.

- La vitesse de sédimentation globulaire est extrèmement accélérée :

= 103 millimètres à la première heure

= 116 millimètres à la deuxième heure.

- Cuti réaction à la tuberculine et intra-dermo réaction à 50 unités sont toutes deux négatives.

- Le cliché thoracique constate l'absence d'adénopathies médiastinales et un parenchyme pulmonaire normal.

- La sérologie syphilitique est négative.

- Il n'existe aucun signe de lèpre ni d'autre infection tropicale.
Le Docteur Yoyo fait pratiquer une nouvelle biopsie d'un ganglion cervical et l'étude histologique répond à nouveau "lymphadénie subaiguë non spécifique".

En Juin 1959, l'enfant, âgé de 5 ans 1/2, est devenu pâle, et nettement hypotrophique; il se plaint de céphalées fréquentes, il est asthénique. A l'examen, les adénopathies sous angulo-maxillaires bilatérales sont faites de gros ganglions, durs, irréguliers, symétriques, n'adhérant ni aux plans superficiels, ni aux plans profonds. Au niveau des aires axillaires et inguinales, on palpe de petites adénopathies, du volume de petits pois.
La rate n'est pas palpable; le foie n'est palpable que sur un travers de doigt. Par ailleurs l'examen clinique de l'enfant est négatif.

L'enfant ayant été présenté au Professeur Monnet, de passage à Fort-de-France et celui-ci ayant évoqué une réticulose probable, on décide d'adresser l'enfant en Métropole pour complément d'étude.
C'est ainsi qu'il entre le 16 septembre 1959 dans le Service de Monsieur le Professeur J. Marie.

L'examen clinique confirme point par point les précédents, c'est-à-dire qu'il reste très pauvre, en dehors de l'atteinte ganglionnaire cervicale. On confirme le volume normal de la rate, comme du foie. Sur le plan biologique :

- La numération-formule sanguine est subnormale, sans anémie, sans modification importante de la formule blanche; il y a 8 % d'éosinophiles.

- Le myélogramme est assez riche dans toutes les lignées et sans aspect cellulaire anormal.

- La vitesse de sédimentation globulaire est toujours très nettement accélérée, à tous les examens.

- L'électrophorèse des protéines est subnormale, avec seulement une légère augmentation des gamma-globulines.

- L'immuno-électrophorèse ne trouve pas d'anomalie des gamma-globulines, mais seulement des beta 2 A globulines un peu basses, bien que dans les limites de la normale et certaines alpha 2 globulines légèrement augmentées.

- Le taux de la lipémie est de 4 grammes par litre, avec une cholestérolémie totale et estérifiée normale.

- L'électrophorèse des lipides est interprétée comme normale.

Les examens radiologiques n'apportent de même que des informations négatives :

- Aucune adénopathie médiastinale décelable.

- Le squelette complet est normal. L'âge osseux est en rapport avec l'âge chronologique.

- L'urographie intra-veineuse montre un appareil urinaire morphologiquement et fonctionnellement normal.

Beaucoup plus instructive va être l'étude des ganglions. Plusieurs prélèvements sont effectués : outre une ponction-biopsie, deux biopsie-exérèse chirurgicales sont pratiquées à un mois d'intervalle, d'un côté, puis de l'autre. Les coupes, étudiées par plusieurs anatomo-pathologistes, montrent l'aspect suivant :

- Disparition pratiquement complète de l'architecture générale du ganglion, qui est remanié par une hyperplasie réticulo-histiocytaire.

- Rares formations lymphoïdes, de petite taille, disséminées, enserrée en périphérie par des bandes de sclérose.

- Capsule épaissie

- Au voisinage des vaisseaux, on note des plages denses de lymphocytes et de plasmocytes.

- Présence de grandes plages, faites de volumineuses cellules, de type histiocytaire :

= à cytoplasme faiblement acidophile, soit vacuolisé, soit très finement fibrillaire; parfois allure syncitiale ;

= à gros noyaux très clairs, parfois encochés, bourgeonnants ou doubles;

= les colorations (Noir Soudan B et Scharlash) mettent en évidence de petites gouttelettes lipidiques;

= la coloration de Hotchkiss est très discrètement positive sur les frottis.

= Aucune substance pyroninophile n'a été constatée ;

= Les colorations du fer et de Feulgen sont négatives ;

= les colorations mitochondriales à l'hématoxyline révèlent entre les vacuoles un chondriome assez riche.

Au total un aspect indiscutable de réticulose de surcharge, se rapprochant d'une maladie de Gaucher, sans en présenter les caractères typiques.

Cette observation comporte enfin une étude biochimique du matériel ganglionnaire prélevé, étude qui fut réalisée dans les laboratoires de Monsieur le Professeur J. Polonowski, à Paris. Elle aboutit aux remarques suivantes :

- Tout d'abord le poids exceptionnel du ganglion examiné, environ cinquante fois supérieur au poids d'un ganglion normal.

- Ce ganglion contient une quantité importante de lipides, en valeur absolue, mais il faut noter que le taux des lipides ramené à 1 gramme de ganglion est pratiquement normal.

- On ne découvre aucun lipide anormal, ni même d'anomalie importante de la répartition des diverses fractions lipidiques habituelles.

- La faible teneur en cérébrosides exclut une maladie de Gaucher; par contre il y a une légère prédominance de la fraction cholestérol.

L'évolution de la maladie est remarquable dans sa simplicité : Les prélèvements biopsiques ayant consisté, en fait, en un curage complet des deux groupes sous maxillaires, on se trouve, un mois et demi après la seconde et dernière intervention, devant un enfant en bon état général, ne présentant localement aucun signe de récidive. On le laisse alors regagner la Martinique et il est totalement perdu de vue pendant trois ans. En Janvier 1963, une lettre du Docteur Yoyo, fait savoir que l'enfant, âgé alors de dix ans, est bien portant et surtout que les adénopathies ne sont jamais réapparues, ni au niveau des curages sous-maxillaires, ni ailleurs.

En résumé de cette observation : L'apparition chez un enfant guadeloupéen de un an, d'adénopathies sous-maxillaires, à évolution chronique, d'abord unilatérales, puis bilatérales deux ans plus tard. Les divers essais thérapeutiques se soldant par des échecs, en particulier la corticothérapie, qui après une stabilisation passagère, perd vite toute efficacité, on adresse l'enfant en métropole. Dans le Service du Professeur J. Marie, on constate que ce syndrome poly-ganglionnaire de topographie sous-maxillaire est strictement isolé sur le plan clinique et qu'il ne s'accompagne biologiquement que de signes inflammatoires banaux. L'étude histologique des ganglions permet de rattacher l'affection à une lipidose, mais pas plus que l'étude biochimique elle ne parvient à la classer dans un cadre connu. Enfin l'évolution, après curetage chirurgical, sans aucune récidive ni locale, ni générale avec un recul de trois ans, achève l'histoire de cette curieuse observation.

LISTE DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES PRATIQUES CHEZ CE MALADE.

1 - Numération-formules sanguines

date	G.R.	Hb	G.B.	P.N.	P.E.	Lympho	Mono	F. anorm.
10-1958	3.530.000		10.900	69 %	12,5 %	15,5 %	3 %	0
17-9-1959	4.690.000	69 %	11.000	73 %	4 %	12 %	6 %	0
20-10-1959	4.640.000	70 %	13.200	74 %	8 %	12 %	4 %	0

2 - Myélogramme

Octobre 1958		2 - 12 - 1959	
		Myéloblastes	= 2
Promyélocyte	= 1	Promyélocyte neutrophile	= 1
Myélocytes	= 19	Myélocytes neutrophiles	= 8
		" éosinophiles	= 4
Métamyélocytes	= 11	Métamyélocytes neutrophiles	= 34
		" éosinophiles	= 1
Granulocytes neutrophiles	= 20	Granulocyte neutrophiles	= 8
" éosinophiles	= 8	" éosinophiles	= 4
" basophiles	= 1		
		Proérythroblaste	= 1
Erythroblastes	= 27	Erythroblastes basophiles	= 3
		" polychromato/	= 10
		" orthochrom.	= 12
Lymphocytes	= 13	Lymphocytes	= 11
		Plasmocytes	= 1
		Cellules anormales	= 0

3 - Vitesses de sédimentation globulaire

date	première heure	deuxième heure
10 - 1958	103	116
17 - 9 - 1959	26	59
8 - 10 - 1959	27	62
21 - 10 - 1959	44	84

4 - Fond d'oeil normal - aucun signe d'irido-cyclite.

5 - Electrophorèse des protéines :

Protides totaux : 82 g/l.

Légère augmentation des gamma-globulines.

6 - Lipides totaux = 4 g/l.
Cholestérol total = 1,65 g/l.
" estérifié = 0,96 g/l.

Electrophorèse des lipides
- A + alpha 1 = 21,3 %
- beta = 40 %
- gamma (+ chylomicrons) = 38,7 %

7 - Urée sanguine = 0,22 g/l.
Glycémie = 0,88 g/l.
Calcémie = 104 mg/l.
Phosphorémie = 61 mg/l.

Examen cytobactériologique des urines = normal (pas d'hématies, pas de germes).

8 - Epreuve de lyse du toxoplasme = 1/125
Fixation du complément = 1/250
-(non significatif)

9 - Etude biochimique ganglionnaire (Pr. J. Polonowski)

- Examen d'un ganglion pesant 32 g.

- Extraction des lipides par chloroforme-méthanol (méthode de Folch et Svennerholm, vérification au Kumagawa)

= protéines = 4,9 g
= lipides = 0,8 g.

- Analyse des lipides, sur 100 milligrammes, provenant de 4 grammes de ganglion

= lipides acétono-solubles = 35 mg
= lipides acétono-insolubles= 65 mg

- Séparation de chacune des fractions par chromatographie sur colonne d'acide silicique :

= cholestérol total	= 15 mg	Lécithines	= 27 mg
= cholestérol libre	= 11,5 mg	Sphingomyélines	= 9 à 10 mg
= cholestérol estérifié	= 3,5 mg	lysocithines	= 1 à 2 mg
= triglycérides	= 6 mg	autres phospholipides	= 3 à 4 mg
= Autres esters	= 6 mg	autres glucolipides	= 5 à 6 mg
= cérébrosides	= 1 mg	fractions inconnues	10 mg
= céphalines	= 12,5 mg		

oOo

La troisième et dernière observation est plus récente; nous la devons à la bienveillance de Monsieur le Professeur J. Bernard, dans le Service duquel elle a été recueillie.

Il s'agit de la jeune VAL... Brigitte, née le 14 - 3 - 1964 à Saint-Esprit, en Martinique. Cette enfant, deuxième de sa fratrie, est née au terme d'un accouchement normal et elle ne présente aucun incident pendant les seize premières semaines de sa vie.

A quatre mois, on constate l'apparition d'adénopathies sous-angulo-maxillaires bilatérales, symétriques et isolées, sans hépato ni splénomégalie, sans aucune atteinte de l'état général, sans fièvre. Là encore on retrouve une numération-formule sanguine subnormale, en dehors de l'anémie physiologique et une formule d'inflammation, concordant avec une vitesse de sédimentation globulaire extrèmement accélérée : 80 millimètres à la première heure. Le myélogramme montre une moelle riche surtout au profit des granulocytes. Toutes les autres explorations en vue de dépister une étiologie infectieuse , en particulier tropicale, restent bien entendu négatives; les clichés du squelette sont normaux;on ne note pas d'adénopathies médiastinales.

Un prélèvement biopsique d'un ganglion de la chaine spinale est fait le 14 - 12 - 1964 et les coupes sont examinées par le Docteur Paul Girard (Saint-Pierre de la Martinique) : " On observe une destruction en presque totalité de l'architecture ganglionnaire. Le tissu néoformé de remplacement est constitué par une hyperplasie réticulaire considérable, associée à des ilots lymphocytaires, à des plasmocytes ou plus rarement à des leucocytes. Les cellules réticulaires hyperplasiques ont un cytoplasme tantôt basophile, tantôt vacuolaire et possèdent souvent une activité macrophagique. Les noyaux sont vésiculeux, encochés, fréquemment bourgeonnants ou multiples. Absence de cellules de Sternberg typiques. Enfin les mitoses sont très rares. Pas de nécrose parenchymateuse. La capsule est respectée...
... Il s'agit donc d'une réticulose de surcharge. Le matériel appartient au groupe des stérides. Il siège dans les cellules réticulaires volumineuses, à cytoplasme fortement vacuolé ou spumeux. L'aspect histologique de la pièce est voisin d'une dyslipoïdose de Hand-Schuller-Christian. Toutefois l'absence de lésions osseuses et la localisation essentiellement ganglionnaire de l'affection font penser qu'il s'agit d'une dyslipoïdose très particulière".

Le 20 - 12 - 1964, l'enfant est hospitalisée à Fort-de-France, où l'on tente une corticothérapie, sans effet notable sur les adénopathies. Devant cette affection mystérieuse, on décide alors d'adresser l'enfant en métropole et elle est dirigée sur le Service de Monsieur le Professeur J. Bernard, à l'hôpital Saint-Louis de Paris où elle entre le 21 janvier 1965.

L'enfant, alors âgée de dix mois, pèse 6,900 kilogrammes et mesure 69 centimètres. Elle est subfébrile : 37°5 à 38° C. A l'examen, on est frappé par la déformation du visage, d'allure piriforme, due à de volumineuses masses ganglionnaires, de la taille d'une mandarine, de siège jugulo-carotidien haut et sous-angulo-maxillaire, déjetant en dehors le lobule de l'oreille. La peau en regard est normale, souple, non inflammatoire. Ces adénopathies sont de consistance inégale, mais dans l'ensemble fermes, sans tendance à la fluctuation, mobiles et indolores. Au niveau des autres aires ganglionnaires, on note quelques lentilles occipitales basses, trapéziennes et sus-claviculaires, deux pois sous-occipitaux droits, une noix dans chaque creux inguinal. Le reste de l'examen confirme l'absence toujours complète de splénomégalie et d'hépatomégalie, le caractère normal de tous les autres appareils.

Sur le plan biologique :

- Les numérations-formules sanguines n'apportent pas davantage de renseignements que la première : l'anémie a disparu, le taux des réticulocytes est normal; il existe une leucocytose modérée, avec polynucléose neutrophile; il n'y a pas d'éosinophilie. On remarque simplement le taux anormalement élevé des plaquettes, concordant à tous les examens, autour de 900.000 par millimètre-cube de sang.

- La moelle osseuse est riche, sans éléments anormaux.

- La vitesse de sédimentation globulaire est toujours extrèmement accélérée : 120 millimètres à la première heure.

- L'électrophorèse des protéines va montrer l'existence d'une hyposérinémie importante et persistant à tous les examens, sans la moindre traduction clinique, notons-le.

- L'immuno-électrophorèse des protéines montre une nette augmentation de l'haptoglobine, une élévation modérée des gamma A et gamma B globulines.

On ne met en évidence aucune gamma-G globuline anormale. La gamma-M globuline est normale, ainsi que les autres fractions.

- La lipémie est un peu élevée : 7,80 grammes par litre, avec une cholestérolémie totale à 1,60 gramme par litre.

- Le lipidogramme montre une augmentation de la fraction beta-lipo-protéine.

- L'étude radiologique du squelette est normale; on ne décèle d'autre part aucune adénopathie médiastinale.

Le principal intérêt réside là encore dans l'étude histologique et chimique des ganglions.

- Au point de vue histologique, quatre prélèvements biopsiques sont effectués au cours du séjour; les coupes, examinées par de nombreux anatomo-pathologistes, qui retrouvent tous un aspect comparable à la description du Docteur Girard, à savoir :

= Une destruction en presque totalité de l'architecture ganglionnaire, avec hyperplasie réticulaire considérable ;

= La présence d'ilots lymphocytaires et plasmocytaires ;

= Des plages étendues de cellules histiocytaires de grande taille, à cytoplasme vacuolaire et à activité macrophagique :

. noyaux vésiculeux, encochés, fréquemment bourgeonnants ou multiples.

. la coloration de Scharlasch montre l'importante surcharge cytoplasmique en graisses neutres et esters du cholestérol.

. aucun signe de prolifération maligne n'est retrouvé.

En conclusion : Lipidose ganglionnaire, de nature non identifiée.

- L'examen biochimique d'un ganglion fut réalisée par le laboratoire de Monsieur le Professeur J. Polonowski. Ses résultats appellent les remarques suivantes :

= L'augmentation du taux des acides gras estérifiés, c'est à dire essentiellement des triglycérides, est nette (54 micro-équivalents au lieu de 20).

= Phospho et glucolipides ne sont que discrètement augmentés (16 milligrammes au lieu de 12).

= De même l'augmentation des sphingomyélines est trop minime pour être significative.

L'évolution de l'affection au cours de l'hospitalisation de l'enfant a été la suivante :

- Une première période d'observation, sans traitement, au cours de laquelle on assiste à une augmentation des adénopathies périphériques et des signes inflammatoires (fibrine atteignant 13 grammes par litre); l'hyposérinémie s'accentue, le taux des albumines tombant à 8 grammes par litre, tandis que celui des globulines atteint 52 grammes par litre, avec nette prédominance de la fraction alpha 2 (16,5 grammes par litre). Pendant cette période, malgré l'accentuation des signes inflammatoires et l'extension des adénopathies, l'état général reste bon et la courbe pondérale ascendante. Un essai de traitement par la Notézine, puis par les antibiotiques se solde par un double échec.
- C'est alors que l'on tente une corticothérapie, d'abord à 1, puis à 2 milligrammes par kilogramme de poids, pendant 3 mois 1/2. Sous corticothérapie, on observe cliniquement une régression très importante des adénopathies périphériques, qui cependant ne disparaissent pas complètement . Le syndrome inflammatoire régresse pratiquement complètement : la vitesse de sédimentation globulaire revenant à 5 millimètres à la première heure, le taux de la fibrinémie à 6 grammes par litre; l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles disparait complètement, ainsi que la thrombocytose. Les électrophorèses des protéines montrent que l'albumine remonte successivement à 12 - 27 - 32 - 36 et 39 grammes par litre.

- En un troisième temps, on stoppe la corticothérapie. Trois mois plus tard, à la mi-Octobre 1965, on constate que le visage de l'enfant est à nouveau déformé par deux volumineuses masses ganglionnaires prétragiennes et sous-angulo-maxillaires bilatérales, toujours fermes, mobiles et indolores. Il n'existe toujours ni hépato, ni splénomégalie et l'enfant se trouve toujours en excellent état général. Les signes inflammatoires et la thrombocytose sont réapparus comme auparavant, l'hyposérinémie se manifeste à nouveau.

- On tente alors une radiothérapie sur le groupe ganglionnaire sous-maxillaire gauche (600 R), qui reste sans effet.
- En Décembre 1965, un essai thérapeutique par la méthylhydrazine n'a pas davantage de succès. Si bien qu'en Janvier 1966, on décide de reprendre la corticothérapie à la dose de 2 milligrammes par kilogramme de poids et, comme au premier essai, on constate une lente régression des adénopathies.

Cette observation reste évidemment inachevée, car, contrairement aux deux précédentes, si l'enfant ne présente, à l'heure où nous écrivons ces lignes, aucun signe d'aggravation, on ne peut non plus parler de véritable amélioration et le pronostic reste en suspens.

En résumé de cette troisième observation, il s'agit de l'apparition chez un nourrisson martiniquais de sexe féminin, âgé de 4 mois, d'adénopathies sous-angulo-maxillaires bilatérales, à évolution chronique, strictement isolées sur le plan clinique et s'accompagnant biologiquement de signes inflammatoires importants, avec entre autres thrombocytose et hyposérinémie. L'étude histologique des ganglions porte le diagnostic de dyslipoïdose non identifiée et l'examen biochimique mettant en évidence une surcharge probable en triglycérides, ne permet pas de classification plus précise de la maladie. De nombreuses thérapeutiques sont essayées, parmi lesquelles la corticothérapie semble être la seule efficace, encore ne joue-t-elle qu'un rôle stabilisateur. Dix-huit mois après le début, de sa maladie, l'enfant se trouve toujours dans le même état et la surveillance la plus attentive n'est jusqu'à présent pas parvenue à déceler le moindre signe d'aggravation, d'extension ou de malignité.

EXTRAIT DE LA LISTE DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES PRATIQUES CHEZ CETTE MALADE.

1 - Numérations - formules sanguines

date	G.R.	Hb	Ret.	G.B.	P.N.	P.E.	Lympho	Mono	Plaquettes
7-1964	2.600.000	45 %	,	9.200	81 %	2 %	11 %	6 %	
22-1-1965	3.300.000	50 %	0,6 %	13.200	81 %			19%	930.000
5-2-1965	3.840.000	75 %	0,3 %	17.600	82 %	2 %	4 %	12%	880.000
5-1965									300.000
21-10-1965	3.380.000	45 %	0,5 %	18.400	76 %		16 %		700.000
11-1965	4.280.000								400.000

2 - Myélogrammes

Juillet 1964		Janvier 1965	
- Série rouge	= 3 %	- série rouge	= 15 %
- Myéloblastes	= 3,5 %	- Hémoblastes	= 2 %
- Promyélocytes	= 8 %		
- Myélocytes neutrophiles	= 19 %		
- " éosinophiles	= 2,5 %	- Granuleux	= 62 %
- Métamyélocytes neutro.	= 24,5 %		
- " éosino	= 3 %		
- Polynucléaires neutro	= 32 %	- Non myéloïdes	= 21 %
- " eosino.	= 4,5 %		
- Mégacaryocytes : présents		- Mégacaryocytes : nombreux	

3 - Vitesses de sédimentation

dates	première heure	deuxième heure
Juillet 1964	80	110
Janvier 1965	120	135
Octobre 1965	70	138
Novembre 1965	120	145

4 - Electrophorèses des protéines

dates	Fibrine	Albumine	Globuline	alpha 1	alpha 2	beta	gamma
janvier 65		30,5 g/l.	38,5 g/l.	4 g/l	10,5 g/l.	10,5 g./l.	13,5g/l.
Mars 65	13 g/l.	8 g/l	52 g/l.		16,5 g/l.		
Mai 65	6 g/l.	39 g/l.	37 g/l.				
Octobre 65	11,5 g./l.	23,5g/l.	52 g/l.	5 g/l.	18 g/l.	13 g/l.	16 g/l.
Déc. 65	7,6g./l.	24,5g/l.	50 g/l.	3,5 g.	14 g/l.	12 g/l.	20,5 g/l.

Albumine urinaire = 0

5 - Bilan lipidique :

dates	lipémie	cholestérol total
Janvier 1965	7,80 g/l.	1,60 g/l.
Février 1965	8,40 g/l.	2,70 g/l.
Octobre 1965		1,40 g/l.

Lipides dans les selles = 1,4 g/24 H

Absence de stéatorrhée.

6 - Etude biochimique ganglionnaire (Pr. J. Polonowski)

- Examen d'un ganglion pesant 3 grammes
- Extraction des lipides, ramenée à 1 gramme de ganglion = 38 mg
- Séparation des fractions par chromatographie des graisses sur colonne d'acide silicique (ramené à 1 gramme de ganglion)

= Graisses neutres	= 22 milligrammes
= Cholestérol	= 1,6 milligramme
= Acides gras estérifiés : 54 microéquiv.	= 17,2 milligrammes
= Gluco et phospholipides	= 16 milligrammes
glucolipides exprimés en micro-grammes de glucose	= 66
phospholipides exprimés en micro-g. de phospore	=450
phospholipides résistant à la saponification	=100
= Acides gras non estérifiés : 15 micro-eq.	= 4,5 mg
= céphalines	= traces
= Cérébrosides	= absence.

TABLEAU COMPARATIF DES ETUDES BIOCHIMIQUES GANGLIONNAIRES

	NORMALE	LAS... M.	VAL... B.
Poids d'un ganglion	0,20 à 0,50 g	32 g	3 g
Lipides totaux	15 à 30 mg	800 mg	114 mg
Lipides ramenés à 1 g de ganglion	30 à 60 mg	25 mg	38 mg
Graisses neutres	12,5 mg	5,2 mg	18,8 mg
Cholestérol	1,5 à 2 mg	3,7 mg	1,6 mg
Triglycérides	6 mg	1,5 mg	17,2 mg
Phospholipides	10 à 15 mg	15 mg	
Céphalines	3,6 mg	3,1 mg	traces
Cérébrosides	0,25 mg	0,25 mg	0

oOo

Ayant retracé, dans leurs grandes lignes, les trois observations qui ont servi de base à notre étude, nous allons tenter maintenant d'esquisser un portrait d'ensemble de cette affection si curieuse à bien des égards.

ESSAI DE SYNTHESE

Lipidose, à détermination ganglionnaire isolée, d'évolution bénigne, du sujet jeune de race noire.

Le facteur racial semble net, puisque nos trois observations concernent des sujets de race noire, originaires des Antilles. Il semble cependant que l'on ne puisse localiser la maladie aux seules Antilles; en effet Monsieur le Docteur Destombes a bien voulu nous confier une quatrième observation, que nous n'avons pu présenter avec les précédentes, car trop succincte. Elle concerne un enfant, de race noire, originaire de Bamako, au Mali. Cet enfant présenterait également un cas d'adénopathies cervicales chroniques isolées. Nous savons seulement des études histologiques, effectuées conjointement aux Instituts Pasteur de Bamako et de Paris, que l'aspect microscopique des ganglions serait voisin des trois cas que nous avons décrits, sans être exactement comparable; si bien qu'un doute plane actuellement sur l'identité de cette observation avec les précédentes.

Nous n'avons pu retrouver aucun élément en faveur d'une origine congénitale de la maladie, qui débute dans les trois cas nettement après la naissance, au minimum 4 mois après, qui survient dans tous les cas de façon isolée dans la famille. Ajoutons que notre enquête n'a mis en évidence aucune consanguinité, ni aucun rapport entre les familles des trois malades.

La maladie débute donc à un âge variable, mais toujours chez le sujet jeune : dans le courant de la première année pour deux d'entre eux et à l'âge de 23 ans pour le troisième . La notion de sexe ne semble pas intervenir, puisqu'il y a deux garçons et une fille.

L'affection consiste cliniquement en l'apparition assez rapide, c'est-à-dire en quelques semaines, de macro-poly-adénopathies cervicales exclusives ou nettement prédominantes. Les caractères de ces adénopathies rappellent de très près ceux des adénopathies de la maladie de Hodgkin, qui a été dans tous les cas, l'un des premiers diagnostics évoqués. Elles sont faites de ganglions généralement très volumineux, dépassant souvent de dix fois le volume et le poids d'un ganglion normal, de consistance ferme, parfois dure, jamais fluctuante, plus ou moins mobiles, sans périadénite, jamais adhérentes ni aux plans profonds, ni à la peau, qui est normale. Leur topographie est sous-maxillaire uni ou bilatérale, sans symétrie réelle. Les autres aires ganglionnaires, jugulo-carotidiennes, occipitales, sus-claviculaires, axillaires et inguinales sont très inconstamment touchées et toujours de façon très discrète.

Cette séméiologie locale impressionnante contraste avec la pauvreté du reste de l'examen clinique.

Premier signe rassurant : l'aspect du malade, qui est généralement bon ; une température normale ou subnormale, ne dépassant pas 38° C; un état staturo-pondéral variable selon les conditions nutritionnelles, mais n'accusant jamais de cassure nette au début de l'affection, se redressant même rapidement dès l'hospitalisation, qui apporte une meilleure alimentation. On ne note pas la pâleur, si fréquente au cours des affections malignes.

Deuxième signe rassurant : l'absence complète de splénomégalie ; la rate percutable sur son aire habituelle, n'est jamais perceptible à la palpation. De même le foie a des dimensions normales.

Les téguments sont normaux, ne présentant ni éruption, ni plage dépigmentée, ni aspect tumoral. L'auscultation pulmonaire est normale; il n'y a aucun trouble de la fonction respiratoire. L'auscultation cardiaque est également normale. Il n'existe aucun trouble neurologique ; on ne note pas d'exophtalmie.

Les examens radiographiques sont également rassurants : le parenchyme pulmonaire est toujours normal et dans deux cas sur trois, on ne note pas d'adénopathies médiastinales. Quand au squelette, les contrôles périodiques ne décèlent jamais la moindre anomalie, ni ostéoporose, ni lacune, ni tumeur.

A peine plus constructifs sont les examens biologiques, qui à part des signes inflammatoires banaux, vont eux aussi séparer nettement l'affection d'un syndrome évolutif malin.

La numération-formule sanguine ne montre jamais d'anémie vraie persistante ou tendant à s'aggraver; bien au contraire le chiffre des globules rouges, qui est parfois au début légèrement inférieur à 3.500.000 par millimètre cube, remonte toujours nettement lors de l'hospitalisation. Le taux des réticulocytes est normal, compris entre 0,5 et 1 pour cent. La formule blanche montre habituellement une leucocytose modérée, autour de 15.000 par millimètre cube, avec polynucléose neutrophile prédominante. Le taux des éosinophiles est parfois discrètement augmenté, mais le plus souvent normal. Enfin la numération des plaquettes, qui a été étudiée dans deux cas, est une fois normale, ailleurs elle montre une thrombocytose modérée, mais persistante à tous les examens, semblant évoluer parallèlement aux signes inflammatoires.

L'étude de la moelle osseuse montre dans tous les cas une moelle normale, plutot riche, avec une répartition normale des diverses lignées, sans hiatus, ni cellules anormales.

La vitesse de sédimentation globulaire est toujours considérablement accélérée et le chiffre de 100 millimètres à la première heure est habituel.

On retrouve, bien entendu, une augmentation de la fibrinémie et, à l'immuno-électrophorèse des protéïnes, une augmentation de l'haptoglobine sérique.

L'étude électrophorétique des protéïnes, dans un cas, n'a pas été faite, dans le second cas elle était normale; dans le troisième cas, elle a décelé l'existence d'une hyposérinémie considérable, évoluant parallèlement à l'affection, mais sans aucune traduction clinique. Etant donné l'augmentation simultanée des globulines portant essentiellement sur les fractions alpha 2 et gamma, nous nous demandons si l'on ne peut pas interpréter en partie ce déséquilibre, comme une conséquence des phénomènes inflammatoires d'une part et de la surcharge en plasmocytes du tissu lymphoïde d'autre part.

L'étude des lipides sanguins s'avère, en règle, normale : la lipémie est toujours normale dans deux cas; elle est modérément élevée (8,40 grammes

par litre) dans le troisième cas. La cholestérolémie est normale. L'étude électrophorétique des lipides, faite dans deux cas est normale.

Au total, peu de renseignements fournis par les examens biologiques habituels, ce qui confirme l'impression clinique d'affection localisée. C'est donc à une étude locale qu'il faut s'adresser.

Non pas la ponction ganglionnaire, dont le seul intérêt, négatif, est de ne découvrir aucun élément de malignité.

Mais le prélèvement par biopsie chirurgicale, qui, le cas échéant, pourra être une biopsie-éxérèse, d'un groupe de de ganglions hypertrophiés, suivi de l'examen histologique et, dans la mesure du possible, de l'examen biochimique. L'étude anatomo-pathologique d'un ganglion hypertrophié va révéler schématiquement :

. L'existence d'un grand remaniement de l'architecture générale du ganglion, par une hyperplasie réticulo-endothéliale ;

. Les formations lymphoïdes apparaissent rares, disséminées, rejetées en périphérie.

. La capsule est épaissie par des bandes de sclérose.

. Surtout on observe de grandes plages constituées par de volumineuses cellules histiocytaires, à cytoplasme faiblement acidophile, vacuolisé ou finement fibrillaire, à activité macrophagique, dans lequel les colorations des graisses mettent en évidence de petites gouttelettes réfringentes, faites de graisses neutres ou d'esters du cholestérol. Les colorations mitochondriales révèlent, entre les vacuoles, un chondriome assez riche. Les noyaux sont vésiculeux, très clairs, parfois encochés, fréquemment bourgeonnants ou multiples. Nous verrons que ces éléments histiocytaires, s'ils se rapprochent un peu des cellules de Gaucher ou des cellules xanthomateuses de la maladie de Hand-Schuller-Christian, ne peuvent en fait être assimilés à aucune description classique.

. Enfin aucun signe de prolifération maligne n'est observé.

Cet aspect est retrouvé dans chacune des trois observations, à quelques détails près. Fait plus important encore, cet aspect est retrouvé à tous les

stades évolutifs où des biopsies ganglionnaires ont été pratiquées et seule la réaction de fibrose plus ou moins accentuée indique le stade évolutif.

Très délicate est l'étude biochimique lipidique des ganglions hypertrophiés; délicate certes dans sa technique, qui exige une équipe de biochimistes extrêmement compétents, mais peut-être plus délicate encore dans son interprétation, en raison de la connaissance encore très fragmentaire de la composition lipidique du tissu lymphoïde normal. On peut cependant remarquer :

. Que si, en valeur absolue la teneur en graisse des ganglions atteints est très importante, par contre en valeur relative (rapportée à 1 gramme de ganglion) le taux est voisin du taux normal.

. Que l'accumulation des lipides parait globale, bien que dans un cas légèrement prédominante sur le cholestérol et dans l'autre sur les acides gras estérifiés. A ce propos, il faut noter que l'on admet actuellement en dosant les acides gras estérifiés, que l'on dose essentiellement les triglycérides; il n'est cependant pas absolument démontré qu'une autre fraction lipidique encore inconnue, ne puisse pas interférer dans ce dosage.

. Enfin que l'on ne retrouve jamais de surcharge en sphingolipides : cérébrosides, sulfatides ou gangliosides. Au contraire même, ces fractions paraissent parfois proportionnellement inférieures à leur taux normal.
Encore faut-il, rappelons-le, interpréter tous les chiffres avec la plus extrême prudence, aussi longtemps que la composition biochimique du ganglion normal, n'est pas parfaitement déterminée.

Tracer un profil évolutif général de la maladie est délicat, étant donné le petit nombre de cas dont nous disposons. On ne peut d'ailleurs parler d'évolutivité de l'affection, puisque, nous l'avons vu, une fois passée la phase de début, d'installation des adénopathies, on ne note plus la moindre tendance extensive, ni locale, ni surtout générale et même l'étude histologique ne parvient pas à enregistrer de modifications lors de prélèvements itératifs. Cependant, ainsi que nous le reverrons plus loin, toute tentative thérapeutique médicale (corticothérapie), ou chirurgicale pour faire régresser ou retirer un ou plusieurs groupes ganglionnaires, est suivie d'une poussée ramenant les adénopathies à leur volume initial. Néanmoins, après une durée variable,

15 mois dans le premier de nos cas, et 5 ans dans le second, on assiste à la disparition des macropoly-adénopathies et la guérison survient, complète, sans rechute, ni récidive, avec un recul qui est maintenant de six ans pour ces deux cas.

Au total, maladie cyclique, nous semble-t-il, plutôt que chronique.

oOo

Tel est, rapidement schématisé, l'aspect clinique, biologique et évolutif de cette maladie. En fait s'agit-il véritablement d'une maladie nouvelle, ou bien, au contraire, peut-on rattacher cette description à l'une des maladies par surcharge lipidique, que nous avons passées en revue au début de notre étude ?

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Disons d'abord que nos recherches bibliographiques personnelles ne nous ont pas permisde retrouver la moindre publication sur un syndrome ou une maladie, pouvant être assimilé aux trois cas que nous venons de décrire.

Reprenons donc les diverses affections susceptibles de se rapprocher, dans leurs formes plus ou moins typiques de notre description.

Le premier diagnostic venant à l'esprit, devant l'apparition de poly-adénomégalies cervicales est celui de la maladie de Hodgkin et dans nos trois cas, c'est effectivement ce diagnostic qui fut d'abord évoqué; mais il put toujours être rapidement écarté : cliniquement, l'absence de fièvre nette, d'altération de l'état général et surtout de splénomégalie; radiologiquement, l'absence d'atteinte pulmonaire ou osseuse; enfin et surtout les ponctions et biopsies ganglionnaires ne retrouvant aucune anomalie hodgkinienne, pas de cellule de Sternberg.

Ces mêmes examens permettaient d'écarter une métastase épithélioma teuse, ainsi qu'une lymphosarcomatose.

Simultanément les examens biologiques, en particulier numération-formule sanguine et médullogramme rejetaient formellement une leucose aiguë, une réticulose mono-histiocytaire de Cazal, etc...

Ces diagnostics de première urgence étant éliminés, il n'est guère plus long de rejeter, grâce à la clinique et à la batterie d'examens complémentaires dont nous disposons actuellement :

. Une lymphadénie tuberculeuse, devant la négativité éventuelle des réactions cutanées à la tuberculine et surtout grâce à l'examen anatomo-pathologique des ganglions, ne retrouvant ni bacilles de Koch, ni cellules géantes de Langhans, ni structure folliculaire ;

. une mononucléose infectieuse, devant l'absence de lymphc-mononucléose sanguine et la négativité du test de Paul et Bunnel ;

. une forme ganglionnaire pure de maladie de Besnier-Boek-Schaumann, dans laquelle l'aspect histologique est également caractéristique.

En raison de l'origine ethnique de tous les malades, une étiologie infectieuse ou parasitaire tropicale fut toujours recherchée, en particulier :

. une trypanosomiase, mais ni l'examen ganglionnaire, ni la goutte épaisse ne purent mettre de trypanosome en évidence;

. une lèpre, mais l'aspect histologique des "lépromes", contenant le bacille de Hansen, est bien caractéristique;

. enfin une parasitose, type filariose, mais on ne nota jamais de filaires au sein des adénopathies.

En fait toutes ces étiologies, que nous avons évoquées par esprit de système ne tiennent guère devant l'aspect histologique, qui identifie, sans erreur possible, une surcharge des ganglions par un matériel lipidique, ce qui ne s'observe dans aucune des affections précédemment citées. On en vient donc très rapidement à envisager le cadre des histiocytoses X et des dyslipoïdoses.

La maladie la plus souvent évoquée, par l'anatomo-pathologiste, est la maladie de Gaucher, non pas dans sa forme néo-natale avec atteinte nerveuse prédominante, mais dans sa forme infantile avec atteinte ganglionnaire possible. En fait l'étude plus précise, tant clinique, qu'histologique ne permet pas de retenir longtemps cette hypothèse, en effet :

. cliniquement l'absence de splénomégalie et d'hépatomégalie fait déjà douter du diagnostic, d'autant que l'on ne retrouve ni atteinte pulmonaire, ni atteinte osseuse, pas plus que d'anomalies cutanées ou conjonctivales;

. l'étude histologique attentive quant à elle, ne parvient pas à retrouver de véritable cellule de Gaucher, c'est-à-dire une cellule réticulaire volumineuse, dont le cytoplasme est formé de deux parties, un exoplasme périphérique mince et souvent déchiqueté, un endoplasme très abondant, à structure

caractéristique due à l'accumulation de cérasine sous un état cristallin ou spumeux; le noyau est petit et rejeté en périphérie;

. enfin, s'il en est encore besoin, l'étude biochimique montre que le taux des cérébrosides dans les ganglions est normal, voire plutôt bas; le dosage des phosphatases acides du sang est normal.

La seconde affection que l'on puisse également rejeter rapidement est la maladie de Niemann-Pick, car là aussi manque tout l'entourage clinique sur lequel repose habituellement ce diagnostic, en particulier la splénomégalie, l'atteinte pulmonaire, les troubles mentaux, la tache rouge maculaire au fond d'oeil. De même l'examen histologique ne retrouve pas la cellule spumeuse de Niemann-Pick, à cytoplasme très abondant, bourré de gouttelettes réfringentes, à noyau peu volumineux, ressemblant à un noyau d'histiocyte normal, manque enfin et surtout la surcharge en sphingomyéline.

Au total bien peu d'éléments permettent le rapprochement avec les sphingolipidoses; ajoutons que le caractère évolutif paraît fondamentalement différent, puisque les sphingolipidoses présentent pratiquement toujours une évolution fatale à plus ou moins long terme.

Nous citerons encore pour les éliminer des affections très rares, telles :

. la lipo-granulomatose de Farber, voisine dans ses caractères et son évolution de la maladie de Niemann-Pick;

. l'adéno-lipomatose de Launois et Bensaude, qui peut donner cliniquement une déformation cervicale comparable, avec masses ganglionnaires, inguinales, axillaires et parfois médiastinales, mais l'étude macroscopique des adénopathies montre qu'il s'agit d'un lipome péri-ganglionnaire et non pas de l'accumulation de lipides à l'intérieur des structures ganglionnaires;

. la maladie de Whipple, qui consiste essentiellement en une lipodystrophie intestinale et mésentérique, avec troubles digestifs sévères;

. la maladie de Tangier, enfin, absence congénitale en beta-lipo-protéines, qui, outre les adénomégalies donne une hépato-splénomégalie et une hypertrophie des amygdales. Les examens biologiques en font le diagnostic en montrant une hypocholestérolémie et surtout, à l'électrophorèse des lipides, une absence complète de lipoprotéïnes de haute densité, supérieures à 1,063 gramme par millilitre.

oOo

HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

Nous en arrivons dons à la conclusion - provisoire peut-être - que les trois cas qui viennent de faire l'objet de notre étude possèdent suffisamment de caractères originaux pour être considérés comme une entité nouvelle. Ceci n'exclut cependant pas la possibilité de formes de transition avec les autres maladies par surcharge lipidique, et plus précisément avec les réticulo-endothélioses, affections présentant généralement une accumulation secondaire de lipides au sein de leurs éléments histiocytaires. Nous ne pensons certes pas à l'affection sévère décrite par Letterer et Siwe chez le très jeune enfant et ne s'accompagnant qu'assez rarement, en raison de la rapidité évolutive, d'une surcharge lipidique; mais plutôt à cette maladie lentement évolutive qu'est la xanthomatose normo-cholestérolémique de Hand-Schuller-Christian, que volontairement nous n'avons pac envisagée au chapitre précédent.

En effet, Monsieur le Docteur Destombes, dont l'aide nous a été si précieuse pour la réalisation de ce travail, a bien voulu nous confier l'existence d'un cinquième cas, actuellement hospitalisé à l'hôpital de l'Institut Pasteur de Paris. Il s'agit d'une fillette d'une douzaine d'années, également originaire de la Martinique et présentnat, outre les poly-adénomégalies cervicales monstrueuses habituelles, une exophtalmie de l'oeil droit, des lésions de la langue et surtout un retard psychomoteur important. Au total donc un tableau clinique faisant évoquer le diagnostic de xanthomatose crânio-hypophysaire de Hand-Schuller-Christian. Or l'étude histologique des ganglions biopsiés serait exactement superposable aux descriptions des trois cas que nous avons analysés ici. Ne seraient-ils alors qu'une forme extrêmement fruste de xanthomatose normo-cholestérolémique à localisation purement ganglionnaire et bénéficiant, en raison du caractère localisé d'une évolution bénigne ?

Remarquons par ailleurs qu'une autre xanthomatose normo cholestérolémique isolée est bien connue; nous voulons parler du granulome éosinophile des os. Cette réticulose osseuse, rappelons-le se présente comme une maladie du sujet jeune, se révélant parfois par des douleurs osseuses, voire une fracture spontanée, ou bien restant totalement latente. Les signes généraux sont rares et sur le plan biologique, on ne relève qu'une éosinophilie, toujours modérée. L'examen histologique de la ou des tumeurs osseuses montre la présence, à côté d'histiocytes normaux, de cellules géantes, souvent multinuclées, à cytoplasme spumeux, chargées d'esters du cholestérol; on note par ailleurs des éosinophiles abondants. L'évolution spontanée se fait vers la guérison en 1 à 3 ans, parfois hâtée par la radiothérapie. On sait également l'évolution possible de certaines formes vers une maladie de Hand-Schuller-Christian.

Dès lors pourquoi ne pas se demander si nos trois cas ne peuvent être assimilés à une transposition du granulome histiocytaire normo-cholestérolémique des os, au niveau du tissu lymphoïde, expliquant la possibilité de formes de transition avec la maladie de Hand-Schuller-Christian. Plaident d'ailleurs en faveur d'une réticulose avec surcharge secondaire en matériel lipidique, plutôt qu'une véritable thésaurismose primitive des ganglions, quelques arguments indirects, tels :

- la nature biochimique de la surcharge, esters du cholestérol dans un cas, triglycérides dans l'autre; on ne retrouve jamais la présence d'un lipide anormal, qui est généralement à la base des dyslipoïdoses;

- l'existence d'une sensibilité modérée et variable d'un cas à l'autre, mais réelle aux corticoïdes, qui provoquent presque toujours, lorsqu'ils sont essayés une fonte plus ou moins importante et durable des adénopathies; les réticuloses, on le sait réagissent de façon plus ou moins franche aux corticoïdes, alors que les dyslipoïdoses y sont totalement insensibles.

Pour étayer encore l'hypothèse d'une réticulose histiocytaire, nous voudrions résumer ici un cas très curieux de granulome éosinophile xanthomateux de l'enfant, publié en 1941 par Paul Freud, Léo Grossmann et David Dragutsky dans l'American Journal Dis. Child. et repris par Siegfried J. Thannhauser, dans son ouvrage sur les maladies du métabolisme lipidique cellulaire.

Il s'agit d'un garçon, de 7 mois, de race blanche, de parents suédois, non consanguins. Alors qu'il n'avait présenté aucun antécédent pathologique jusqu'alors, on constata, quelques jours après une rhino-pharyngite, l'apparition d'adénopathies cervicales bilatérales, suivies une semaine plus tard d'adénopathies axillaires et inguinales. L'état général s'était rapidement altéré et la température voisinait 40° C, mais une otite congestive gauche évoluait parallèlement. Foie et rate n'étaient pas palpables. L'étude de la moelle osseuse ne montrait aucune anomalie. Le cliché du thorax montra une opacité du sommet du poumon gauche; l'étude du squelette, crâne en particulier ne retrouvait aucune anomalie. Les constituants du sérum, en particulier lipides et protéines étaient normaux.

Par contre l'étude histologique d'un ganglion inguinal, prélevé par biopsie, concluait à une "histiocytose lipoïde"; en effet le tissu lymphatique normal était presque entièrement remplacé par de volumineuses cellules réticulo-endothéliales claires, au niveau desquelles les colorations spécifiques révélaient une haute teneur en graisses, aspect somme toute très voisin de celui de nos observations. Quant à l'analyse chimique, d'un ganglion lymphatique, elle montra une énorme accumulation de stérols (17 fois la normale) dans les cellules, alors que la cholestérolémie était normale.

L'évolution fut rapidement fatale en deux mois.

En commentaire de cette observation, les auteurs ajoutaient que "la découverte chimique d'un taux de cholestérol normal dans le sérum et élevé dans les tissus, en considérant la formation des cellules dans le granulome éosinophile xanthomateux , ne peut être interprété que comme une augmentation du cholestérol dans certaines cellules du tissu examiné et non comme une simple infiltration ou dépot de cholestérol à partir du courant sanguin". Nous sommes évidemment très tentés de faire une remarque identique au sujet de nos propres observations.

Néanmoins, dans l'état actuel de nos connaissances de cette affection, il nous parait difficile de dépasser le stade de ces hypothèses étiologiques . En effet si nous accordons à cette maladie une place dans le cadre des xanthomatoses normo-cholestérolémiques congénitales, cela n'explique en aucune façon le caractère ethnique apparent et la quasi-exclusivité de l'origine antillaise des malades, pour lesquels aucune relation familiale n'a d'ailleurs

pu être établie. Il nous faut donc discuter malgré tout l'éventualité d'une cause exogène à cette thésaurismose lipidique ganglionnaire. Certes il serait une cause évidente, si elle était retrouvée ; nous voulons parler de la pratique dans les antécédents des malades d'une lymphographie. Mais il s'agit d'un examen suffisamment exceptionnel pour qu'il ne puisse en aucun cas passer inaperçu; en outre le jeune âge de début chez deux de nos malades suffit à rendre absurde une telle hypothèse, qui n'expliquerait toujours pas l'exclusivité raciale de la maladie.
Il en est de même de l'hypothèse d'une thésaurismose lipidique post-médicamenteuse, par exemple, à la suite d'administrations prolongées de gouttes huileuses nasales.

Cependant, dans l'hypothèse d'une affection acquise, on ne peut manquer d'être frappé par l'extraordinaire prédominance cervicale et même sous-maxillaire du stockage de matériel lipidique par les ganglions; or ces formations lymphatiques se trouvent en rapport direct avec le naso-pharynx, c'est à dire la portion initiale du tractus digestif. On ne peut donc rejeter complètement l'éventualité d'une origine alimentaire de la maladie : suçage ou absorption de certaines matières riches en huiles, qui pourraient être propres aux régions tropicales. Remarquons néanmoins que deux de nos malades furent adressés en métropole et que le changement des habitudes alimentaires et thérapeutiques n'influença en aucune façon le cours de la maladie.

oOo

THERAPEUTIQUE

Quel traitement peut-on proposer, ou plutôt existe-t-il une thérapeutique efficace sur cette maladie ?
On concoit que la crainte d'une affection maligne ait incité à essayer la plupart des thérapeutiques réputées actives, dont nous disposons :

. La corticothérapie a été bien entendu toujours essayée, de prime abord. Elle a une efficacité plus ou moins brillante à court terme, comme nous l'avons vu, mais dans les deux cas où elle fut tentée, on dut convenir, au bout de quelques semaines qu'elle ne possédait aucune efficacité réelle sur le potentiel évolutif de l'affection et qu'en définitive ses inconvénients risquaient d'être supérieurs à ceux d'une maladie si remarquablement tolérée.

. La radiothérapie tentée ensuite n'eut strictement aucun effet

. Il en fut de même de l'essai prudent des moutardes azotées (méthylhydrazine).

. Reste donc l'exérèse chirurgicale, qui peut fort bien se justifier dans le cadre d'une affection aussi localisée. Effectivement dans un cas, la chirurgie, qui réalisa en deux temps une exérèse bilatérale totale des adénopathies sous-maxillaires, sembla avoir un résultat brillant, puisque l'enfant depuis est complètement guéri. Nous voudrions cependant émettre quelques réserves sur la part réelle de la chirurgie dans cette guérison : en effet, le premier malade, qui ne reçut aucun traitement en dehors de l'antibiothérapie anti-syphilitique, guérit complètement au terme d'une évolution de 15 mois environ; l'enfant, qui fut traité apparemment avec succès par la chirurgie, présentait, lui, une maladie évoluant depuis cinq années et au cours de ces cinq années, il avait subi plusieurs biopsies ganglionnaires chirurgicales, qui n'avaient entraîné ni la guérison, ni même la stabilisation des territoires biopsiées; cette remarque étant également

valable pour notre troisième cas, dont la maladie a débuté en juillet 1964 et qui a subi à quelques mois d'intervalle quatre biopsies chirurgicales dans les territoires sous-maxillaires, interventions qui n'ont pas eu la moindre influence sur l'évolution de la maladie.

Au total, il nous apparaît que cette affection présente tous les caractères d'une maladie à évolution cyclique, que les thérapeutiques actuelles, aussi bien médicales, que chirurgicales ne peuvent notablement modifier. Dans la mesure où la notion de sa sénignité à long terme pourra être affirmée, grâce à une surveillance prolongée, un excellent pronostic pourra être porté pour une affection en définitive plus inesthétique et impressionnante que grave.

oOo

CONCLUSIONS

Notre travail sur un type apparemment nouveau de réticulose accumulative lipidique ganglionnaire a été motivé par trois observations, aussi semblables entre elles, que différentes des cadres classiques.

Nous avons tout d'abord rappelé succinctement la composition lipidique habituelle des tissus, puis les principales anomalies du métabolisme lipidique susceptibles d'intéresser le tissu lymphoïde. Nous avons ensuite décrit les trois observations, qui font l'objet de cette étude :

. La première, concernant un jeune-homme guadeloupéen de 23 ans et ayant évoluée spontanément vers une guérison complète et durable en 15 mois environ.

. La seconde, concernant un garçon martiniquais, âgé de 5 ans 1/2, dont la maladie avait débuté à l'âge de 1 an et qui finit également par guérir complètement après une évolution de cinq années.

. La troisième, concernant une petite fille martiniquaise de 20 mois, dont la maladie avait débuté à l'âge de 4 mois et dont l'évolution n'est pas terminée à l'heure où nous rédigeons cette étude.

La similitude de ces trois observations, tant sur le plan clinique, que biologique et histologique, nous permet alors de brosser un tableau d'ensemble de cette affection : Il s'agit de l'apparition chez des sujets jeunes, de race noire, le plus souvent originaires des Antilles, de monstrueuses adénopathies sous-angulo-maxillaires bilatérales, s'accompagnant parfois d'une discrète participation des autres territoires lymphatiques. Cette atteinte ganglionnaire est isolée, sans altération de l'état général et surtout sans splénomégalie. Il n'y a d'autre part, ni atteinte pulmonaire, ni atteinte osseuse.

. Biologiquement on retrouve un syndrome inflammatoire très accentué, mais par contre on ne note aucune perturbation des constituants lipidiques du sérum.

L'étude anatomo-pathologique d'une adénopathie, prélevée par biopsie chirurgicale, présente par contre un intérêt capital, en montrant l'envahissement de l'organe par de grandes cellules réticulaires, chargées de lipides, du type triglycérides ou esters du cholestérol.

L'étude biochimique d'un ganglion, lorsqu'elle peut être réalisée, confirme la nature de la surcharge lipidique; elle ne retrouve aucune perturbation des fractions phospholipidiques.

L'évolution de l'affection confirme son caractère strictement limité au tissu lymphoïde, avec toujours une extraordinaire prédominance sous-maxillaire. Il semble qu'après une durée évolutive variable, allant de quelques mois à quelques années, une guérison complète survienne et ce indépendamment des thérapeutiques proposées.

L'étude diagnostique différentielle écarte rapidement, aussi bien les étiologies infectieuses tropicales, que les hémopathies et les proliférations malignes. Les données cliniques, anatomo-pathologiques et évolutives permettent de même de rejeter le groupe des "dyslipoïdoses", telles la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann-Pick ou la lipo-granulomatose de Farber.

Nous abordons alors le chapitre des hypothèses étiologiques et pathogéniques. Certes aucun argument ne permet de rejeter, en raison, d'une part de la très curieuse exclusivité raciale apparente, d'autre part du caractère sinon localisé, du moins fortement prédominant des adénopathies aux groupes ganglionnaires sous-maxillaires, la possibilité d'une thésaurismose lipidique d'origine exogène. En fait plus nombreux sont les arguments, qui nous poussent à considérer cette affection comme une réticulose histiocytaire localisée au tissu lymphoïde, avec surcharge secondaire en un matériel lipidique, normalement présent dans les tissus. Cette hypothèse permettrait d'envisager la possibilité de formes de transition avec la xanthomatose diffuse, type Hand-Schuller-Christian.

Enfin, sur le plan thérapeutique, de nombreuses tentatives ont été faites, allant de la corticothérapie, au curage chirurgical, avec parfois

un effet passager, mais sans jamais, semble-t-il de succès indiscutablement durable. Cette affection finissant cependant, dans un délai variable, par guérir totalement, nous pensons pouvoir conclure qu'il s'agit d'une réticulose accumulative lipidique, localisée au tissu lymphoïde, bénigne et d'évolution cyclique.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur JULIEN-MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

DABADIE et NEUZIL

Dyslipoïdoses.
Journal de médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest. - N° 2 Fév. 1965 p. 173.

FREZAL et REY

Erreurs congénitales portant sur le métabolisme des lipides.
Revue française d'études cliniques et biologiques - Février 1962 Vol. 7 n° 2 p. 196.

Siegfried J. THANNHAUSER

LIPIDOSES - maladies du métabolisme lipidique cellulaire
Oxford Medical publications - 1950.

POLONOWSKI - REY - BARD - FREZAL - LAMY

Modifications des lipides plasmatiques après ingestion d'huiles chez 3 enfants normaux et dans 1 cas d'absence congénitale en beta-lipo-protéines.
Revue française d'études cliniques et biologiques - 1961.

GIAMPALMO A.

Les thésaurismoses lipidiques
Atti della soc. ital. di pathol. 1950 - 2 - 35.

Etude clinique et causes des polyadénop. superf. diffuses.
Rev. Prat. - 11 avril 1952 - 2 - N° 11.

TANAKA - BRECHER - FREDERICKSEN

Cellules de la maladie de Niemann-Pick et de quelques autres lipoïdoses.
Nouvelle rev. franç. d'hématol. Fév. 63 n° 1.

CLAVEL A.

Formes anormales de la maladie de Gaucher
Thèse Toulouse - Nov. 1954 - n° 105

PIAGET

Adénopathies cervicales d'apparence primitive
Gaz. médic. France - Nov. 55 - 62 N° 22 1653 - 1654.

WOSCO-BOINIK J.

Les adénopathies cervicales en pédiatrie
Prensa med. argent. 19 - 4 - 1957 - 44 N° 16 1248

P. TRUFFERT

Diagnostic des adénopathies cervicales solitaires
Mem. Acad Chir. 15 et 22 - 11 - 1961 87 n° 28 et 29.

MARTINEZ - MESEGUER J.M.

Pb.des adénop. chez l'enfant.
Bol. Soc. Valence Ped. Mai-Juin 1965 6 N° 22 175.

Maladies du métabolisme des Lipides.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Nutrition)- 506 B 30

ROYER P.

Métabolisme des lipides.
Traité de Pédiatrie R. DEBRE - M. LELONG 1965
Tome III - XII p. 1493.

Gaucher's disease without splenomegaly
Lancet 2 18 - 10 - 1947.

Nature et classification des adénop. cervic. chron.
Rev. Prat. 1er sept. 1965 15 n°22 - 2867.

E. WERNER

Problèmes spéciaux des adénop. cervic. chez l'enfant.
Arch. Ohren Nasen Kehlkopfh 1963 182 n° 2.

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90